

К ВОПРОСУ О НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ ШИЗОФРЕНИИ

В.С. Серазетдинова, Н.Н. Петрова

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
кафедра психиатрии и наркологии, Санкт-Петербург

С целью изучения современных данных о патофизиологии шизофрении проведен анализ русскоязычных и англоязычных публикаций в базах данных: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Критериями включения явились: полнотекстовые статьи на русском и английском языках, оригинальные исследования, кохрановские обзоры, эпидемиологические исследования. Критерии исключения: абстракты, монографии, руководства, учебные пособия, несоответствие заданным параметрам.

Обзор посвящен современным представлениям о патогенетических механизмах шизофрении, патофизиологических изменениях на разных этапах ее развития, в частности, лежащих в основе формирования нейрокогнитивного дефицита.

Данные свидетельствуют, что патофизиология шизофрении опосредуется многими факторами. Повышенный синтез дофамина в стриатуме имеется уже в доманифестном периоде, у лиц с высоким риском психоза, усиливается при первом психотическом эпизоде. Когнитивные нарушения, как и негативные симптомы, могут быть следствием гипофункции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAr) и хронического воспаления мозга. Результаты исследований свидетельствуют о значении, по крайней мере, 3-х взаимодействующих патофизиологических механизмов: дофаминергической дисрегуляции, нарушении глутаматергической нейротрансмиссии и нейровоспалении. Данные нейровизуализации об изменении объема серого и белого вещества мозга отражают нейродегенеративный характер заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, риск развития психоза, первый психотический эпизод, патогенетические механизмы шизофрении, нейрокогнитивный дефицит.

Введение

Рассмотрение шизофрении с позиции стадийности процесса обусловлено наличием специфических патоморфологических и функциональных изменений и разным прогнозом терапевтических вмешательств на различных этапах развития процесса [1].

Имеются указания на взаимосвязь длительности нелеченого психоза с неблагоприятным клиническим и социальным исходом заболевания, однако механизмы этого феномена недостаточно понятны [2]. Отмечена зависимость нейровизуализационных, нейропсихологических и патологоанатомических изменений, в частности, выраженности атрофии гиппокампа, у пациентов с первым эпизодом от длительности нелеченого психоза [3–5].

Современные исследования свидетельствуют о целесообразности раннего вмешательства, как значимого фактора прогноза заболевания в целом [6]. По нашим данным, прогностически неблагоприятным фактором в отношении риска рецидива в течение двух лет после приступа и повторных госпитализаций на этапе первого эпизода шизофрении является наличие нелеченых психических расстройств более чем за год до обращения за психиатрической помощью [7].

В рамках развития концепции превентивной терапии в психиатрии [8] идет поиск биомаркеров риска развития психоза. Данные многих исследований свидетельствуют, что ранним проявлением шизофрении служит снижение когнитивных функций, а исходное когнитивное функционирование является наиболее надежным предиктором исхода заболевания [9, 10].

Когнитивное снижение начинается, по крайней мере, за 10 лет до появления первых психотических симптомов и остается относительно стабильным после первого эпизода психоза. Начало болезни в настоящее время принято определять по развитию психотических симптомов [11]. Тем не менее, предполагают, что прогностическая оценка развития психоза должна основываться на когнитивных и негативных симптомах у лиц из группы риска [12].

Патоморфология заболевания

К потенциальным биомаркерам риска психоза, имеющим корреляции с когнитивными нарушениями, относят нейровизуализационные и патоморфологические признаки, отражающие патофизиологические процессы до начала и в процессе развития заболевания [13]. Работы по изучению взаимосвязи префронтальной коры и оперативной памяти привели к предположению, что именно префронтальная кора является основной зоной поражения при первом психотическом

эпизоде, что ведет к нарушениям оперативной памяти, исполнительских навыков, абулической симптоматике, поведенческой дезорганизации. Взаимодействуя с сенсорными, моторными и субкортикальными отделами головного мозга, префронтальная кора играет основную роль в интеграции получаемой извне информации и координации последующего поведенческого ответа [14]. Однако морфологические находки, полученные с помощью нейровизуализации, остаются противоречивыми, при этом в большинстве случаев регистрируются различные изменения в лобных отделах головного мозга [15, 16].

Первые изменения обнаружены у больных шизофренией уже в раннем пубертатном периоде в виде некоторого снижения когнитивных функций, что связывают, в частности, со снижением среднего объема полости черепа лиц из группы риска развития психоза по сравнению со здоровой популяцией [17]. Поскольку объем полости черепа обусловлен ростом мозга, который достигает своего максимального размера примерно к 13 годам, эта гипотеза предполагает, что в этот возрастной период начинаются изменения структуры головного мозга [18]. У субъектов с повышенным риском заболевания наблюдается уменьшение как серого, так и белого вещества головного мозга. После манифестации психоза, в основном прогрессирует потеря серого вещества, тогда как дефицит белого вещества остается стабильным или даже может уменьшаться в течение болезни [19].

Мета-анализ исследований, включавших более 18 000 пациентов, не принимавших ранее психотропных препаратов, на этапе активного течения болезни, в том числе 771 лиц с первым эпизодом психоза, установил по результатам нейровизуализации наличие уменьшенного объема, как белого, так и серого вещества головного мозга [20–22]. Два недавних исследования показали противоположные результаты: одно демонстрирует уменьшение дефицита белого вещества у пациентов с FEP после лечения антипсихотиками [23], а другое — усугубление этих нарушений [24].

Наиболее выраженное уменьшение серого вещества у пациентов с первым психотическим эпизодом обнаруживается в лобных и височных областях, верхней височной и передней поясной извилине, а также островковой доле, участвующей в формировании сознания и эмоций. После первого психотического эпизода потеря серого вещества продолжается, особенно заметно, в лобных и височных областях, проявляется истончением кортикального слоя и связана с клиническим прогнозом и нейрокогнитивным дефицитом [25, 26].

Об изменении объема белого вещества после манифестации психоза имеются противо-

речивые данные. Ряд исследований показывает, что потеря объема белого вещества присутствует в начале психоза и не прогрессирует по мере развития заболевания [27]. Имеется указание, что дефицит белого вещества у пациентов в процессе антипсихотической терапии уменьшается [28], однако есть и противоположное свидетельство [29].

Потеря серого вещества выражена у хронических больных, получавших антипсихотическую терапию, больше, чем у пациентов с первым эпизодом, ранее не принимавших лекарства, в то время, как объем белого вещества снижен в одинаковой степени в обеих группах сравнения [30].

Патологоанатомическое исследование демонстрирует взаимосвязь уменьшения белого вещества с сокращением числа олигодендроцитов в верхней лобной коре и гиппокампе, что указывает на дисфункцию олигодендроцитов, как основу дефицита белого вещества и согласуется с нейродегенеративной теорией шизофрении [31, 32].

Роль дофамина

С момента открытия антипсихотических свойств хлорпромазина в 1950-х годах повышенный оборот дофамина в полосатом теле привлек большое внимание как предполагаемый основной механизм развития психоза. Хотя первоначальные исследования были сосредоточены на постсинаптических рецепторах дофамина, более поздние исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием флюородопа (18F-DOPA) в качестве индикатора показали, что основной локус дофаминергической дисфункции является пресинаптическим, а не постсинаптическим по своей природе, характеризуется повышенной способностью к синтезу и высвобождению дофамина. Повышенная способность связывания с 18F-DOPA присутствует уже у лиц из группы риска заболевания и является предиктором манифестации психоза [33]. Повышенный синтез дофамина в полосатом теле проявляется в группе риска психических расстройств («at-riskmentalstate») и увеличивается в остром психозе [34]. Это коррелирует с наличием аттенуированных психотических симптомов, как клинических критериев высокого риска развития психоза, а также перцептивных и когнитивных нарушений [35, 36]. У пациентов с первым психотическим эпизодом, ранее не получавших психофармакотерапию, отмечается повышенный синтез дофамина в стриатуме [37].

Роль глутамата

В период развития головного мозга NMDA играет решающую роль, определяя синаптическую пластичность, которая формирует основу

для развития когнитивных функций, в частности, памяти. Лица с высоким риском развития психоза особенно уязвимы, чувствительны к таким негативным воздействиям окружающей среды, как гипоксия, стресс, инфекция, воспаление, злоупотребление психоактивными веществами, социальная изоляция [38]. Изменяющиеся условия среды опосредуют функционирование NMDAr в определенных областях мозга, что может обусловить когнитивное снижение в продромальный период болезни [39]. Когнитивные нарушения, как и негативные симптомы, связывают с гипофункцией NMDAr [40]. В свою очередь, снижение функционирования NMDAr приводит к гипофункции тормозных ГАМК-ергических интернейронов (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота), а сниженное функционирование ГАМК-ергических интернейронов затрудняет синхронизацию нейронального возбуждения пирамидных нейронов. Снижение синхронизированной нейронной активности, в свою очередь, приводит к нарушению когнитивного функционирования [41].

Остается открытым вопрос, являются ли отклонения в ГАМК-ергических интернейронах вторичными по отношению к дефициту NMDA-опосредованной передачи сигналов, или аномальная передача сигналов NMDAr является компенсаторной для ГАМК-ергических aberrаций. В любом случае, гипофункция NMDAr и снижение нейросинхронности, вызванные сниженной функцией ГАМК-ергических интернейронов, могут быть конвергентными механизмами, лежащими в основе когнитивной дисфункции [42].

Некоторые когнитивные дисфункции при шизофрении могут быть связаны с глутаматом, NMDAr. Сниженная функция NMDAr снижает эффективность интернейрона ГАМК. Снижение ГАМК-ергического возбуждения обуславливает недостаточное ингибирование вторичных глутаматергических нейронов, позволяя им активироваться чаще, но с меньшей синхронностью, напрямую вызывая чрезмерное возбуждение дофаминергических нейронов в мезолимбическом пути [43]. Пациенты с аутоиммунным энцефалитом, вырабатывающие антитела против NMDAr, могут иметь шизофреноподобные психические расстройства [44]. Снижение активации NMDAr приводит к увеличению высвобождения дофамина в полосатом теле, что сопровождается возникновением психотических симптомов. Этот нейромедиаторный механизм объясняет клинические и эпидемиологические данные о том, что когнитивные нарушения предшествуют психозу [45].

Роль иммунной системы

Нейродегенерация рассматривается как результат изменения цитокинового баланса

иммунной системы. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении как нейродегенеративного заболевания основана на изменении общей иммунологической реактивности. Постоянно активированные макрофаги продуцируют цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), факторы некроза опухолей, интерферон-альфа и интерферон-гамма. Провоспалительные цитокины и свободные радикалы выделяются активированной микроглией центральной нервной системы, что вызывает аномальный нейрогенез, деградацию нейронов и аномалии белого вещества. Эти явления вносят определенный вклад в патогенез шизофрении [46, 47]. Интерлейкин 1 бета (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) рассматриваются как потенциальные биомаркеры шизофрении, поскольку их уровни повышены при первом эпизоде, при рецидиве заболевания и снижаются при лечении антипсихотиками. Уровень С-реактивного белка — маркера системного воспаления — выше у пациентов с первым эпизодом по сравнению со здоровыми лицами. Появление продуктивной симптоматики совпадает с одновременным повышением в плазме крови уровня IL-2 и гомованилиновой кислоты (метаболита дофамина). Повышенный уровень IL-6 связан как с развитием негативной симптоматики, так и с длительностью заболевания [48, 49].

Эпидемиологические исследования показывают, что риск психоза увеличивается после перинатальных инфекций. Аутоиммунные наследственные заболевания и серьезная, требующая госпитализации инфекция в анамнезе увеличивают риск развития шизофрении [50, 51].

Наличие антител против NMDAr обнаружено примерно у 10 % пациентов с шизофренией при 0,4 % в контрольной группе [52].

Взаимосвязь нейровоспаления и дисфункции NMDAr объясняют, в частности, тем, что активированные клетки микроглии продуцируют высокий уровень глутамата, тогда как активность NMDAr требуется для экспрессии антиоксидантных ферментов [53].

Когнитивные нарушения у взрослых пациентов с шизофренией могут быть опосредованы цитокинами, особенно IL-6. Повышенные у лиц с высоким риском психоза уровни глутамата могут явиться результатом активирования клеток микроглии. Измененный катаболизм триптофана может вызывать или усугублять гипофункцию NMDAr. Во время воспаления слабой степени катаболизм триптофана в головном мозге смещается от серотонина, как конечного продукта, к кинуреновой кислоте, которая ингибирует NMDAr [54].

Заключение

Раннее выявление пациентов с высоким риском развития тяжелых психических расстройств является актуальной проблемой современной психиатрии с позиции превенции психоза. Изучение патофизиологии ранних этапов развития шизофрении позволяет расширить представления о ее биологической природе и патогенетических механизмах [55], способствует повышению точности прогностических моделей развития психоза. Современные данные отражают значение нейрокогнитивных нарушений как важных признаков эндогенного процесса, наряду с позитивными и негативными симптомами. Выраженность нейрокогнитивного дефицита связана с нейробиологическим субстратом заболевания и является значимым признаком ультра-высокого риска психоза [56, 57]. Изменения когнитивного функционирования обнаруживаются в продромальном периоде, нарастают в течение первых нескольких лет активного периода болезни [58]. Повышенный синтез дофамина, гипofункция NMDAR, связанное с этим снижение ГАМК-ергической передачи сигналов и нейровоспалительная предрасположенность являются, по-видимому, важными механизмами, лежащими в основе нейрокогнитивной дисфункции [59].

Таким образом, патофизиология шизофрении связана с влиянием многих факторов, причем повышенный уровень дофамина развивается уже у лиц с высоким риском развития психоза и нарастает при его манифестации. Значительный вклад в патогенез шизофрении вносят нарушения в системе глутамата и нейровоспаление. Уменьшение объема серого и белого вещества мозга отражают нейродегенеративный характер заболевания.

Литература

1. Wójciak P., Remlinger-Molenda A., Rybakowski J. Stages of the clinical course of schizophrenia - staging concept. *J Psychiatr Pol.* 2016;50(4):717-730.
2. Penttilä M., Jääskeläinen E., Hirvonen N. et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014;205(2):88-94.
3. Briand F., Nelson E.A., Maximo O. et al. Hippocampal glutamate and hippocampus subfield volumes in antipsychotic-naïve first episode psychosis subjects and relationships to duration of untreated psychosis. *Transl Psychiatry.* 2020; 10(1):137.
4. Goff D.C., Zeng B., Ardekani B.A. et al. Association of Hippocampal Atrophy With Duration of Untreated Psychosis and Molecular Biomarkers During Initial Antipsychotic Treatment of First-Episode Psychosis. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(4):370-378.
5. Palaniyappan L., Sukumar N.J. Reconsidering brain tissue changes as a mechanistic focus for early intervention in psychiatry. *Psychiatry Neurosci.* 2020;44(6):373-378.
6. Cavalcante D.A., Coutinho L.S., Ortiz B.B. et al. Impact of duration of untreated psychosis in short-term response to treatment and outcome in antipsychotic naïve first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2020;14(6):677-683.
7. Павлова-Воинкова Е.Е. Прогностически значимые факторы течения шизофрении у пациентов с первым психотическим эпизодом/Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.-СПб, 2019.- 23с.
8. Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Эффективность и целесообразность превентивной терапии психозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(8): 76-80.
9. McGregor C., Riordan A., Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms. *Front. Neuroendocrinol.* 2017;47:19-33.
10. Kahn R.S., Keefe R.S. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1107-1112.
11. Friis S., Melle I., Johannessen J.O. et al. Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis. *Psychiatr. Serv.* 2016;67:438-443.
12. Huang Y.C., Lee Y., Lee C.Y. et al. Defining cognitive and functional profiles in schizophrenia and affective disorders. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1):39.
13. Kuswanto C.N., Teh I., Lee T.S., Sim K. Diffusion tensor imaging findings of white matter changes in first episode schizophrenia: a systematic review. *Clin Psychopharmacol-Neurosci.* 2012; 10: 13-24.
14. Rodrigues-Amorim D., Rivera-Baltanás T., López M.J *J Psychiatr Res.* 2017;93:37-49.
15. Zhou Y., Fan L., Qiu C., Jiang T. et al. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull.* 2015; 31(2):207-19. doi: 10.1007/s12264-014-1502-8.
16. Vargas T., Dean D.J., Osborne K.J. et al. Hippocampal subregions across the psychosis spectrum. *Schizophr Bull.* 2018;44:1091-1099.
17. Lin A., Wood S.J., Nelson B. et al. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2011; 132: 1-7.

18. Blakemore S.J. Imaging brain development: the adolescent brain. *Neuroimage*. 2012; 61: 397–406.
19. Andreasen N.C., Liu D., Ziebell S. et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*. 2013;170: 609–615.
20. Haijma S.V., Van Haren N., Cahn W. et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013; 39: 1129–1138.
21. Radua J., Borgwardt S., Crescini A. et al. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *NeurosciBiobehav Rev*. 2012; 36: 2325–2333.
22. Wang Q., Cheung C., Deng W. et al. White-matter microstructure in previously drug-naive patients with schizophrenia after 6 weeks of treatment. *Psychol Med*. 2013; 43: 2301–2309.
23. Reis M.T., Taylor H., Chaddock K. et al. White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis. *Brain*. 2014; 137: 172–182.
24. Wang Q., Cheung C., Deng W. et al. White-matter microstructure in previously drug-naive patients with schizophrenia after 6 weeks of treatment. *Psychol Med*. 2013; 43: 2301–2309.
25. Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R. et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69: 562–571.
26. Randers L., Fagerlund B., Jepsen J.R.M. et al. Interview and questionnaire assessment of cognitive impairment in subjects at ultra-high risk for psychosis: Associations with cognitive test performance, psychosocial functioning, and positive symptoms. *Psychiatry Res*. 2020;294:113498.
27. Vita A., De Peri L., Deste G., Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry*. 2012; 2: e190.
28. Maas D.A., Vallès A., Martens G.J.M. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017;7(7):e1171.
29. Уранова Н.А., Вихрев О.В., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при непрерывно текущей параноидной шизофрении: роль микроглии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(9):76-81.
30. Samartzis L, Dima D, Fusar-Poli P, Kyriakopoulos M. White matter alterations in early stages of schizophrenia: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *J Neuroimaging*. 2014; 24: 101–110.
31. Wersching H., Duning T., Lohmann H. et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*. 2010;74(13): 1022–1029.
32. Drake R.J., Husain N., Marshall M. et al. Effect of delaying treatment of first-episode psychosis on symptoms and social outcomes: a longitudinal analysis and modelling study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):602-610.
33. Howes O.D., Bose S.K., Turkheimer F. et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168: 1311–1317.
34. Gajwani R., Patterson P., Birchwood M. Attachment: developmental pathways to affective dysregulation in young people at ultra-high risk of developing psychosis. *Br J Clin Psychol*. 2013; 52: 424–437.
35. Bonoldi I., Howes O.D. The enduring centrality of dopamine in the pathophysiology of schizophrenia: in vivo evidence from the prodrome to the first psychotic episode. *AdvPharmacol*. 2013; 68: 199–220.
36. Winton-Brown T.T., Fusar-Poli P., Ungless M.A., Howes O.D. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci*. 2014; 37: 85–94.
37. Howes O.D., Montgomery A.J., Asselin M.C. et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66: 13–20.
38. Fromer M., Pocklington A.J., Kavanagh D.H. et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*. 2014; 506: 179–184.
39. Baglivo V., Cao B., Mwangi B. et al. Hippocampal subfield volumes in patients with first-episode psychosis. *Schizophr. Bull*. 2018;44:552–559.
40. Snyder M.A., Gao W.J. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 31.
41. Wang M., Yang Y., Wang C.J. et al. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron*. 2013; 77: 736–749.
42. Anticevic A., Gancsos M., Murray J.D. et al. NMDA receptor function in large-scale anti-correlated neural systems with implications for cognition and schizophrenia. *Proc Natl AcadSci USA*. 2012; 109: 16720–16725.

43. Adell A., Jiménez-Sánchez L., López-Gil X., Romón T. Is the acute NMDA receptor hypofunction a valid model of schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2012; 38: 9–14.
44. Marsman A., van den Heuvel M.P., Klomp D.W. et al. Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of ¹H-MRS studies. *Schizophr Bull.* 2013; 39: 120–129.
45. Garip B, Kayir H. Alteration in NMDAR-related amino acids in first episode psychosis. *Synapse.* 2019;73(11):e22127.
46. Villa A., Vegeto E., Poletti A., Maggi A. Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Endocr. Rev.* 2016;37:372–402.
47. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J. et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:258–270.
48. Misiak B., Stańczykiewicz B., Kotowicz K. et al. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr. Res.* 2018; 192:16–29.
49. Sommer I.E., van Westrhenen R., Bege- mann M.J. et al. Efficacy of Anti-inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophr Bull.* 2014; 40: 181–191.
50. Canetta S.E., Brown A.S. Prenatal infection, maternal immune activation, and risk for schizophrenia. *TranslNeurosci.* 2012; 3: 320–327.
51. Benros M.E., Nielsen P.R., Nordentoft M. et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry.* 2011; 168: 1303–1310.
52. Ezeoke A., Mellor A., Buckley P., Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 150. P. 245–251.
53. Pearlman D.M., Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr. Res.* 2014; 157: 249–258.
54. Jézéquel J., Rogemond V., Pollak T. et al. Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-NMethyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project. *Biol Psychiatry.* 2017;82:766–772.
55. Pasternak O., Westin C.F., Bouix S. et al. Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *J Neurosci.* 2012; 32:17365–17372.
56. Wood S.J., Reniers R.L., Heinze K. Neuroimaging findings in the at-risk mental state: a review of recent literature. *Can J Psychiatry* 2013; 58: 13–18.
57. Simon A.E., Borgwardt S., Riecher-Rössler A. et al. Moving beyond transition outcomes: Meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Res.* 2013;209:266–272.
58. Liu C.C., Hua M.S., Hwang T.J. et al. Neurocognitive functioning of subjects with putative pre-psychotic states and early psychosis. *Schizophr Res.* 2015;164(1-3):40-6.
59. Fillman S.G., Cloonan N., Miller L.C., Weickert C.S. Markers of inflammation in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2013; 18:133.

On the neurophysiology of schizophrenia

V.S. Serazetdinova, N.N. Petrova

St. Petersburg State University, department of psychiatry and narcology, Saint-Petersburg

In order to study the current data on the pathophysiology of schizophrenia, an analysis of Russian- and English-language publications in the databases: ELibrary.ru, Web of Science, Scopus, PubMed, and Cochrane Database of Systematic Reviews was conducted. Inclusion criteria were: full-text articles in Russian and English, original studies, Cochrane reviews, epidemiological studies. Exclusion criteria: abstracts, monographs, manuals, textbooks, inconsistency with the specified parameters.

The review is devoted to current ideas about the pathogenetic mechanisms of schizophrenia, pathophysiological changes at different stages of its development, in particular those underlying the formation of neurocognitive deficit. Data suggest that the pathophysiology of schizophrenia is multifactorial. Increased striatal dopamine synthesis is already evident before the diagnosis, at-risk mental state, increases at first psychotic episode. Cognitive impairment and negative symptoms may result from NMDA receptor hypofunction and low-grade inflammation of the brain. The findings suggest the importance of at least 3 interacting pathophysiological mechanisms: dopaminergic dysregulation, impaired glutamatergic neurotransmission and neuroinflammation. Neuroimaging data on changes in the volume of gray and white matter of the brain reflect the neurodegenerative nature of the disease.

Keywords: schizophrenia, risk of psychosis, first psychotic episode, pathogenetic mechanisms of schizophrenia, neurocognitive deficit.